KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FONKSERA 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 5 mg vortioksetine eşdeğer 6,355 mg vortioksetin hidrobromür içerir.

Yardımcı Maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Pembe, badem biçiminde, 5x8,4 mm boyutlarında, bir yüzünde "TL" diğer yüzünde "5" basılı film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FONKSERA, erişkinlerde majör depresif epizotların tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:
65 yaşın altındaki erişkinlerde başlangıç ve önerilen FONKSERA dozu günde 10 mg'dır.

Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak doz, en fazla 20 mg/gün'e kadar yükseltilebilir veya en az 5 mg/gün'e düşürülebilir.

Depresif semptomların düzelmesinden sonra, antidepresif cevabın yerleşmesi için, tedaviye en az 6 ay süre ile daha devam edilmesi önerilir.

Tedavinin sonlandırılması:
FONKSERA kullanan hastalar, dozu aşamalı olarak azaltmaya gerek kalmadan ilacı ani olarak kesebilirler (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:
FONKSERA oral yoldan kullanılır. Yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği
Böbrek veya karaciğer fonksiyonlarına bağlı olarak doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon
7 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda FONKSERA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.4). FONKSERA, etkililiğinin belirlenmemiş olması nedeniyle, 12 ila 17 yaş arasındaki majör depresif bozukluğu (MDD) olan adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1). FONKSERA'nın 12 ila 17 yaş arası adolesanlarda güvenliliği Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1'de açıklanmaktadır.

Geriyatrik popülasyon
65 yaş ve üzerindeki hastalar için başlangıç dozu olarak etkili en düşük doz olan 5 mg uygulanmalıdır. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda günde bir kez 10 mg vortioksetinden daha fazla dozlarda uygulanması ile ilgili veriler sınırlıdır, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer:
Sitokrom P450 inhibitörleri
Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak, FONKSERA tedavisine ek olarak güçlü bir CYP2D6 inhibitörü (Ör: Bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) kullanılacaksa, daha düşük bir FONKSERA dozunun kullanılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Sitokrom P450 indükleyicileri
Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak, FONKSERA tedavisine ek olarak geniş bir sitokrom P450 indükleyicisi (Ör: Rifampisin, karbamazepin, fenitoin) kullanılacaksa, FONKSERA dozunun ayarlanması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Vortioksetine veya formüldeki diğer maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite (bkz. Bölüm 6.1).

- Nonselektif monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) veya selektif MAO-A inhibitörleri ile birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pediyatrik popülasyonda kullanımı
FONKSERA'nın 7 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiş olduğundan, bu yaş grubunda depresyon tedavisinde kullanılması önerilmez. FONKSERA, etkililiğinin belirlenmemiş olması nedeniyle, 12 ila 17 yaş arasındaki majör depresif bozukluğu (MDD) olan adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Genel olarak, adolesanlarda vortioksetinin advers reaksiyon profili, abdominal ağrıyla ilişkili olaylar ve intihar düşüncesi için yetişkinlerden daha yüksek insidanslar bildirilmesi dışında, yetişkinlerde görülen ile benzerdir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Çocuklar ve adolesanlarda yürütülen antidepresan ilaçların

uygulandığı klinik çalışmalarda, intihar ile ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanca davranışlar (belirgin agresyon, karşıt davranışlar, kızgınlık), ilaç grubunda, plasebo ile tedavi edilenlere göre, daha sık görülmüştür.

İntihar/intihar düşünceleri veya klinik olarak kötüye gitme durumu

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını arttırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir. FONKSERA, 18 yaş ve üzeri hastalarda majör depresif epizotların tedavisi için endikedir. Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda FONKSERA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir. 65 yaş ve üzerindeki hastalar için başlangıç dozu olarak etkili en düşük doz olan 5 mg uygulanmalıdır. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda günde bir kez 10 mg vortioksetinden daha fazla dozlarda uygulanması ile ilgili veriler sınırlıdır, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Depresyon, intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intiharda (intihar ile ilişkili olaylar) artma riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk, belirgin bir remisyon elde edilinceye kadar devam eder. İyileşme tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha uzun bir süre boyunca ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle, hastalar, belirgin bir iyileşme görülünceye kadar sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır. Genel bir klinik deneyim olarak, intihar riskinin iyileşmenin erken dönemlerinde artabildiği dikkate alınmalıdır.

Tedaviye başlamadan önceki dönemde intihar ile ilişkili olay veya belirgin şekilde intihar düşüncesi sergileme öyküsü olan hastaların, intihar düşünceleri ve intihara teşebbüs açılarından daha büyük bir risk altında olduğu bilinmektedir. Bu hastalar, tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Psikiyatrik bozuklukları olan erişkin hastalarda antidepresanlarla yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların bir meta analizi, 25 yaş altında olan hastalardaki intihar davranışı riskinin, plasebo grubuna göre, antidepresan kullananlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Özellikle yüksek risk grubundakiler olmak üzere hastalar, özellikle tedavinin erken dönemlerinde ve doz değişikliklerinden sonra, yakından izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler, klinik durumda herhangi bir kötüleşme, intihar davranışları veya düşünceleri ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler için izleme gerektiği ve bu belirtiler ortaya çıkarsa, derhal tıbbi yardım istemeleri gerektiği konusunda önemle uyarılmalıdır.

Nöbetler

Nöbetler, antidepresan ilaçlarla potansiyel bir risktir. Bu nedenle, nöbet öyküsü olan kişilerde veya stabil olmayan epilepsi hastalarında FONKSERA dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Nöbet geçiren hastalarda veya nöbet sıklığında artış gözlenenlerde tedavi kesilmelidir.

Serotonin sendromu (SS) veya Nöroleptik Malignant Sendromu (NMS)

FONKSERA ile, hayati tehlike oluşturabilen, serotonin sendromu veya nöroleptik malignant sendromu ortaya çıkabilir. SS ve NMS riski, opioidler ve triptanlar dahil serotonerjik ilaçlarla, serotonin metabolizmasını bozan (MAOI dahil) ilaçlarla, antipsikotiklerle ve

diğer dopamin antagonistleriyle birlikte kullanılma durumunda artar. Hastalar, SS ve NMS semptomlarının ortaya çıkışı açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Serotonin sendromunun semptomları arasında şunlar bulunur: mental durumda değişiklikler (Ör: ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik instabilite (Ör: Taşikardi, labil kan basıncı, hipertermi), nöromusküler bozukluklar (Ör: Hiperrefleksi, koordinasyonda bozukluklar) ve/veya gastrointestinal semptomlar (Ör: Bulantı, kusma, diyare). Bu belirtilerin görülmesi halinde FONKSERA derhal kesilmeli ve semptomatik tedavi başlanmalıdır.

Mani/Hipomani
FONKSERA, mani/hipomani öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve hastanın manik faza geçmesi halinde tedavi kesilmelidir.

Saldırganlık/Ajitasyon
Vortioksetinin de dahil olduğu antidepresanlarla tedavi edilen hastalar ayrıca saldırganlık, öfke, ajitasyon ve duyarlılık (iritabilite) duyguları yaşayabilir. Hastanın ve hastalığın durumu yakından izlenmelidir. Hastalar (ve hastaların bakımı ile ilgilenen kişiler), saldırgan/heyecanlı davranışların ortaya çıkması veya şiddetlenmesi durumunda tıbbi tavsiye almaları konusunda uyarılmalıdır.

Hemoraji
Ekimoz, purpura gibi kanama anormallikleri ve gastrointestinal veya jinekolojik kanama gibi diğer hemorajik olaylar, vortioksetin dahil olmak üzere serotonerjik etkili antidepresanların kullanımıyla nadir olarak bildirilmiştir. SSRI'ler/SNRI'ler doğum sonrası kanama riskini artırabilir ve bu risk potansiyel olarak vortioksetin için de geçerli olabilir (bkz. Bölüm 4.6). Antikoagülan ve/veya platelet fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçları [Ör: Atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların çoğunluğu, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), asetilsalisilik asit (ASA)] kullanan (bkz. Bölüm 4.5) ve kanama eğilimi/bozukluğu olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hiponatremi
Serotonerjik etkili antidepresanların (SSRI ilaçlar, SNRI ilaçlar) kullanımı ile, seyrek olarak, hiponatremi bildirilmiştir ve muhtemelen antidiüretik hormonun uygun olmayan salımına (SIADH) bağlıdır. Risk altındaki hastalarda (yaşlılar, sirozlu hastalar veya hiponatremiye yol açtığı bilinen ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalar gibi) dikkatli kullanılmalıdır.
Semptomatik hiponatremi gösteren hastalarda FONKSERA tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahale uygulanmalıdır.

Glokom
Vortioksetinin de dahil olduğu antidepresanların kullanımıyla ilişkili olarak midriyazis bildirilmiştir. Bu midriyatik etki, göz açısını daraltma potansiyeline sahip olup göz içi basıncının artmasına ve dar açılı glokoma sebep olur. Göz içi basıncı artmış veya akut dar açılı glokom riski taşıyan hastalara vortioksetin reçete edilirken dikkatli olunması önerilir.

Yaşlılar
Majör depresif epizotlar geçiren yaşlı hastalarda FONKSERA kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki hastalara günde bir kez 10 mg’dan yüksek dozda vortioksetin verilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastaların hassas olduğu ve bu alt popülasyonlarda vortioksetin kullanımıyla ilgili verilerin sınırlı olduğu göz önünde bulundurularak, bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vortioksetin büyük oranda karaciğerde, primer olarak CYP2D6 ile ve küçük oranda CYP3A4/5 ve CYP2C9 ile katalizlenen oksidasyonla metabolize olur (bkz. Bölüm 5.2).

Vortioksetini etkileme potansiyeli olan diğer ilaçlar

İrreversibl non-selektif MAO inhibitörleri
Serotonin sendromu riski nedeniyle vortioksetinin, irreversibl nonselektif MAO inhibitörleri ile herhangi bir kombinasyonu kontrendikedir. Vortioksetin tedavisine, irreversibl nonselektif MAO inhibitörleri ile yapılan tedavinin kesilmesinden en az 14 gün sonra başlanmalıdır. İrreversibl nonselektif MAO inhibitörleri ile tedaviye başlamadan en az 14 gün önce vortioksetin tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Reversibl, selektif MAO-A inhibitörü (moklobemid)
Vortioksetinin, moklobemid gibi bir reversibl selektif MAO-A inhibitörü ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Eğer kombinasyon kullanımının gerekliliği ispatlanmışsa, eklenen ilaç en düşük dozda verilmeli hasta serotonin sendromu açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Reversibl, non-selektif MAO inhibitörü (linezolid)
Vortioksetinin bir antibiyotik olan linezolid gibi zayıf reversibl ve nonselektif MAO inhibitörleri ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Eğer kombinasyon kullanımının gerekliliği ispatlanmışsa, eklenen ilaç en düşük dozda verilmeli ve hasta serotonin sendromu açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

İrreversibl, selektif MAO-B inhibitörü (selejilin, rasajilin)
MAO-A inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, selektif MAO-B inhibitörleri ile serotonin sendromu riski daha düşük olsa da, vortioksetinin selejilin veya rasajilin gibi irreversibl MAO-B inhibitörleri ile birlikte kullanılması halinde dikkatli olunmalıdır. Eşzamanlı kullanım durumunda, serotonin sendromu açısından dikkatli bir izlem gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

Serotonerjik ilaçlar
Serotonerjik etkili ilaçlarla (Örn: Opioidler (tramadol dahil), triptanlar (sumatriptan dahil)) eşzamanlı kullanılması serotonin sendromuna neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

St. John’s Wort
Serotonerjik etkili antidepresanlarla St. John´s Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel ürünlerin birlikte kullanılması, serotonin sendromu dahil, ortaya çıkabilecek advers etkilerin insidansında artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar
Serotonerjik etkili antidepresanlar nöbet eşiğini düşürebilir. Nöbet eşiğini düşürebilecek diğer ilaçlarla [Ör: Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, SSRI ve SNRI ilaçlar), nöroleptikler

(fenotiyazinler, tiyoksantenler ve butirofenonlar), meflokin, bupropion, tramadol)] eşzamanlı kullanılması halinde dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

EKT (elektrokonvülzif tedavi)
Vortioksetin ile EKT'nin eş zamanlı uygulanması ile ilgili bir klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle dikkatli olunması önerilir.

CYP2D6 inhibitörleri
Sağlıklı gönüllülere, 14 gün süreyle, 10 mg/gün dozda vortioksetin ile birlikte günde iki kez 150 mg bupropion (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) uygulandığında, vortioksetin maruziyeti, eğri altında kalan alan (EAA) açısından, 2,3 katı artmıştır. Bupropionun vortioksetin tedavisine eklenmesiyle görülen advers etkilerin insidansı, vortioksetinin bupropion tedavisine eklenmesinden sonra ortaya çıkanlara göre daha yüksek olmuştur. Vortioksetin tedavisine güçlü bir CYP2D6 inhibitörü (Bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin gibi) eklenecekse, hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak, daha düşük bir vortioksetin dozu düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 inhibitörleri ve CYP2C9 ve CYP2C19 inhibitörleri
Sağlıklı gönüllülerde, 6 gün süreli bir ketokonazol 400 mg/gün (bir CYP3A4/5 ve P-glikoprotein inhibitörü) veya 6 gün süreli flukonazol 200 mg/gün (bir CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4/5 inhibitörü) uygulamasını takiben tedaviye vortioksetin eklendiğinde, vortioksetin EAA değerinin sırası ile 1,3 ve 1,5 kat arttığı gözlenmiştir. Doz ayarlaması gerekmez.

Sağlıklı gönüllülerde 40 mg tek doz omeprazol (CYP2C19 inhibitörü) uygulamasının, vortioksetinin çoklu doz farmakokinetiğinde herhangi bir inhibitör etkisi gözlenmemiştir.

CYP2D6 yönünden zayıf metabolize edici hastalarda etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, konivaptan ve HIV proteaz inhibitörlerinin birçoğu) ve CYP2C9 inhibitörlerinin (flukonazol ve amiodaron gibi), CYP2D6 zayıf metabolize edicilere eş zamanlı verilmesi (bkz. Bölüm 5.2) spesifik olarak araştırılmamıştır. Ancak, bu hastalarda vortioksetine maruziyetin, yukarıda açıklanan orta dereceli etkiyle karşılaştırıldığında, çok daha yüksek olması beklenir. Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak, CYP2D6 zayıf metabolize ediciler ile birlikte güçlü bir CYP3A4 veya CYP2C9 inhibitörü kullanılırsa daha düşük bir vortioksetin dozu düşünülebilir.

Sitokrom P450 indükleyicileri
Sağlıklı gönüllülerde 10 gün süreli 600 mg/gün rifampisin (geniş bir CYP izozimleri indükleyicisi) uygulamasından sonra tek doz 20 mg vortioksetinin birlikte kullanılması, vortioksetin EAA değerinde %72'lik bir düşüşe neden olmuştur. Vortioksetin tedavisine geniş bir sitokrom P450 indükleyicisi (Örn: Rifampisin, karbamazepin, fenitoin) eklendiğinde, hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak, bir doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Alkol
Sağlıklı gönüllülerde, tek doz etanol (0,6 g/kg) ile 20 mg veya 40 mg tek doz vortioksetinin eş zamanlı uygulanmasının, vortioksetin ve etanol farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi gözlenmemiş ve kognitif fonksiyonlarda, plaseboya göre, önemli bir bozulma saptanmamıştır. Bununla birlikte antidepresan tedavisi sırasında alkol alınması önerilmez.

Asetilsalisilik asit
Sağlıklı gönüllülerde, 150 mg/gün asetilsalisilik asit çoklu dozlarının, vortioksetinin çoklu doz farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

Vortioksetinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlar
Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlardaki vortioksetin ile varfarinin stabil dozlarının birlikte kullanılmasından sonra, INR, protrombin veya plazma R-/S-varfarin değerlerinde plaseboya göre belirgin bir etki gözlenmemiştir. Ayrıca, sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda vortioksetin uygulamasını takiben 150 mg/gün asetilsalisilik asitin birlikte kullanılması ile, platelet agregasyonu veya asetilsalisilik asit veya salisilik asitin farmakokinetiği üzerinde, plaseboya göre, anlamlı bir inhibitör etki gözlenmemiştir. Ancak vortioksetin oral antikoagülanlarla veya antiplatelet ilaçlarla kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Çünkü farmakodinamik bir etkileşmeye bağlı olarak kanama riskinde potansiyel bir artış söz konusudur (bkz. Bölüm 4.4).

Sitokrom P450 substratları
In vitro koşullarda vortioksetin, sitokrom P450 izozimleri üzerinde anlamlı bir inhibisyon veya indüksiyon potansiyeli göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda vortioksetin uygulamasını takiben sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion) CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kafein), veya CYP2D6 (dekstrometorfan) için inhibitör bir etki gözlenmemiştir.

Farmakodinamik bir etkileşim gözlenmemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, tek doz 10 mg diazepamın birlikte uygulanmasını takiben vortioksetin ile kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir bozulma gözlenmemiştir. Kombine bir oral kontraseptif (etinil östradiol 30 mikrogram/levonorgestrel 150 mikrogram) ile vortioksetin eş zamanlı kullanıldığında, seks hormonları düzeyinde plaseboya göre anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Lityum, triptofan
Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda vortioksetin ile birlikte kullanımın takip ettiği kararlı durum lityum maruziyeti sırasında klinik olarak önemli bir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, serotonerjik etkili antidepresanların lityum veya triptofan ile birlikte kullanılması halinde etkinin arttığını bildiren raporlar mevcuttur. Bu nedenle, vortioksetin bu ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

İdrar tarama testlerinde etkileşim
Vortioksetin alan hastalarda metadon için idrar enzimi immünoassay testlerinde yanlış pozitif sonuçlar rapor edilmiştir. Pozitif idrar tarama sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalı ve alternatif bir analitik teknikle (örn. Kromatografik yöntemler) doğrulama düşünülmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği
Bakınız Bölüm 5.2.

Karaciğer yetmezliği
Bakınız Bölüm 5.2.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda FONKSERA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon
Özellikle yaşlı hastalar için etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Yaşlı hastalara ait farmakokinetik bilgiler için Bölüm 5.2'ye bakınız.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hastalar vortioksetin tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
FONKSERA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FONKSERA çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin geç dönemlerinde annenin serotonerjik ilaçları kullandığı durumlarda, yenidoğanda şu semptomlar görülebilir: Solunumda sıkıntı, siyanoz, apne, nöbetler, vücut sıcaklığının stabil olmaması, beslenmede zorluk, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, sinirlilik, irritabilite, letarji, sürekli ağlama, somnolans ve uyumada güçlük. Bu semptomlar, kesme etkilerine bağlı olabileceği gibi, aşırı serotonerjik aktiviteye de bağlı olabilir. Vakaların çoğunluğunda, bu tip komplikasyonlar, doğumu takiben veya biraz sonra (<24 saat) başlar.

Epidemiyolojik veriler, gebelikte, özellikle geç dönemde, SSRI ilaçların kullanımının, yeni doğanlarda inatçı pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar vortioksetin ile inatçı pulmoner hipertansiyonun ilişkisini araştıran bir çalışma yoksa da, ilgili etki mekanizmaları (serotonin konsantrasyonlarında artma) dikkate alındığında, bu potansiyel risk göz ardı edilemez.

FONKSERA hamile kadınlara yalnızca fetus için beklenen yarar potansiyel riske ağır basarsa kullanılmalıdır.

Gözlemsel veriler, doğumdan önceki bir ay içinde bir SSRI veya SNRI'ne maruz kalmanın, doğum sonrası kanama riskinde (2 kattan az) artışa neden olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Vortioksetin tedavisi ile doğum sonrası kanama arasındaki ilişkiyi araştıran hiçbir çalışma olmamasına rağmen, ilgili etki mekanizması dikkate alındığında potansiyel bir risk mevcuttur. (Bkz. Bölüm 4.4)

Laktasyon dönemi
Mevcut hayvan farmakodinamik/toksikolojik verileri, vortioksetin ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir. Vortioksetinin insan sütüne de geçmesi beklenir (bkz. Bölüm 5.3).

Emen bebeğe olan risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin bebeğe olan yararları ve emziren kadın için tedavinin yararları dikkate alınarak, emzirmenin mi yoksa FONKSERA tedavisinin mi kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında, vortioksetin, fertilite, sperm kalitesi veya çiftleşme performansı üzerinde etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İlgili farmakolojik sınıfa ait antidepresan ilaçlarla (SSRI) bildirilen insan vaka raporları sperm kalitesi üzerine reversibl bir etki göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisi bugüne kadar gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FONKSERA'nın araç ve makine kullanımı üzerine ya hiç etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeyde bir etki oluşturur. Ancak baş dönmesi gibi advers etkiler bildirildiği için, hastaların araç kullanırken veya tehlikeli makineleri işletirken, özellikle de vortioksetin tedavisine başlandığında veya doz değiştirme sırasında dikkatli olmaları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
En sık görülen istenmeyen etki bulantıdır.

Advers etkilerin listesi
Advers etkiler, aşağıda şu sıklık tanımlarına göre listelenmiştir: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Liste, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor*: anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor*: hiponatremi

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor*: hiperprolaktinemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: anormal rüyalar
Bilinmiyor*: insomnia,
ajitasyon, saldırganlık (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: baş dönmesi
Bilinmiyor*: serotonin sendromu, baş ağrısı

Göz hastalıkları
Seyrek: midriyazis (akut dar açılı glokoma neden olabilir - bkz. Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: sıcak basması
Bilinmiyor*: hemoraji (kontüzyon, ekimoz, burun kanaması, gastrointestinal veya vajinal kanama dahil)

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: bulantı
Yaygın: diyare, konstipasyon, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: kaşıntı (jeneralize kaşıntı dahil), hiperhidroz
Yaygın olmayan: gece terlemeleri
Bilinmiyor*: anjiyoödem, ürtiker, isilik

* Pazarlama sonrası vakalara dayanarak

Seçilmiş advers etkilerin açıklamaları

Bulantı
Bulantı genellikle hafif veya orta derecelidir ve tedavinin ilk iki haftasında meydana gelmiştir. Reaksiyonlar genellikle geçici olmuş ve genellikle tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Bulantı gibi gastrointestinal advers etkiler, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmüştür.

Yaşlı hastalar
Günde bir kez ≥10 mg vortioksetin dozu için çalışmalardan çekilme oranı, ≥65 yaş hastalarda daha yüksektir.

20 mg/gün vortioksetin dozu için bulantı ve konstipasyon insidansları, ≥65 yaş hastalarda (sırası ile %42 ve %15) <65 yaş hastalara (sırası ile %27 ve %4) göre daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Seksüel disfonksiyon
Klinik çalışmalarda seksüel disfonksiyon, Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX) kullanılarak değerlendirilmiştir. 5-15 mg arasındaki dozlar plasebo ile bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, 20 mg dozda vortioksetin, seksüel disfonksiyonda bir artış ile bağlantılı bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Sınıf etkisi
Özellikle 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, ilgili farmakolojik sınıfa ait antidepresan ilaçları (SSRI veya TCA) kullanan hastalarda kemik kırığı riskinin arttığını göstermiştir. Bu riskin altında yatan mekanizma ve bu riskin vortioksetin için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon
Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, majör depresif bozukluğu (MDB) olan 12 ila 17 yaşları arasındaki toplam 308 adolesan hasta vortioksetin ile tedavi edilmiştir. Genel olarak, adolesanlarda vortioksetinin advers reaksiyon profili, abdominal ağrıyla ilişkili olaylar ve intihar düşüncesi için yetişkinlerden daha yüksek insidanslar bildirilmesi dışında yetişkinlerde görülen ile benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 40 mg - 75 mg doz aralığında vortioksetin alınması, şu advers etkilerin şiddetlenmesine neden olmuştur: bulantı, postural baş dönmesi, diyare, abdominal rahatsızlık, jeneralize prürit, somnolans ve sıcak basması.

Pazarlama sonrası deneyim, ağırlıklı olarak 80 mg'a kadar vortioksetin doz aşımı ile ilgilidir. Vakaların çoğunda, hiçbir semptom bildirilmemiştir veya hafif semptomlar bildirilmiştir. En sık bildirilen semptomlar bulantı ve kusmadır.

80 mg'ın üzerindeki vortioksetin doz aşımı konusunda sınırlı deneyim mevcuttur. Terapötik doz aralığından birkaç kat daha yüksek dozajların ardından, nöbet ve serotonin sendromu olayları bildirilmiştir.

Doz aşımlarına yapılacak müdahale klinik semptomların tedavisi ve uygun gözlemdir. Tıbbi izlemin bu amaçla düzenlenmiş bir yerde yapılması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Psikoanaleptikler, diğer antidepresanlar
ATC kodu : N06AX26

Etki mekanizması
Vortioksetinin etki mekanizmasının, serotonerjik reseptör aktivitesinin direkt modülasyonu ve serotonin (5-HT) taşıyıcısının inhibisyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Klinik dışı veriler vortioksetinin bir 5-HT_3, 5-HT_7 ve 5-HT_{1D} reseptör antagonisti, 5-HT_{1B} reseptörünün parsiyal agonisti, 5-HT_{1A} reseptörünün agonisti ve 5-HT taşıyıcısının inhibitörü olduğunu ve böylece asıl olarak seretonin, ayrıca muhtemelen, norepinefrin, dopamin, histamin, asetilkolin, GABA ve glutamat sistemlerini de içeren çeşitli sistemlerde nörotransmisyonun modülasyonuna yol açtığını göstermiştir. Bu multimodal aktivitenin antidepresan ve anksiyolitik-benzeri etkilerden ve hayvan çalışmalarında vortioksetin ile gözlenen kognitif fonksiyonlardaki, öğrenmedeki ve hafızadaki iyileşmeden sorumlu olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, her bir hedefin gözlenen

farmakodinamik profile kesin katkısı hala tam olarak bilinmemektedir ve hayvan verileri ile insanlar üzerinden tahmin yürütülürken dikkatli olunmalıdır.

Farklı doz seviyelerinde beyindeki 5-HT taşıyıcı işgalininin miktarını hesaplamak için, insanlarda 5-HT taşıyıcı ligandları (^{11}C-MADAM or ^{11}C-DASB) kullanılarak, iki pozitron emisyon tomografi (PET) çalışması yürütülmüştür. *Raphe nuclei* bölgesinde ortalama 5-HT taşıyıcı işgali, 5 mg/gün dozu için yaklaşık %50, 10 mg/gün dozu için %65 ve 20 mg/gün dozda ise %80'nin üzerinde bulunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Vortioksetinin etkililiği ve güvenliliği, 6.700'den fazla hastayı kapsayan ve 3.700'den fazlasının majör depresif bozukluk (MDD) nedeni ile vortioksetin ile tedavi edildiği kısa dönemli (≤12 hafta) bir klinik programda çalışılmıştır. 12 çift-kör, plasebo kontrollü, 6/8 haftalık, sabit doz çalışmaları erişkin MDD hastalarında (yaşlı hastalar dahil) vortioksetinin kısa dönem etkililiğini araştırmak üzere yürütülmüştür. 12 çalışmanın 9'unda en az bir doz grubunda vortioksetinin etkililiği gösterilmiştir. Bu etkililik, Montgomery ve Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğinde (MADRS) veya Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği 24 madde (HAM-D_{24}) toplam skoruna göre, plasebo ile kıyaslandığında, en az 2 puan fark göstermiştir. Bu sonuçlar, klinikte yanıt verenlerin ve remisyona girenlerin oranı ve Klinik Global İzlenim – Global İyileşme (CGI-I) skorundaki düzelme ile desteklenmiştir. Vortioksetinin etkililiği artan dozla artmıştır.

Bireysel çalışmalardaki etkiler, erişkinlerde yürütülen kısa dönemli, plasebo kontrollü çalışmalarda 6/8. haftadaki MADRS total skorunda referans değere göre olan değişikliklerin ortalamasının meta analizi (MMRM) ile desteklenmiştir. Meta analizde, çalışmalarda plasebo ile genel ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır; 5, 10 ve 20 mg/gün dozlar için, sırası ile, -2,3 puan (p=0,007), -3,6 puan (p<0,001) ve -4,6 puan (p<0,001). 15 mg/gün dozu meta analizde plasebodan ayrılmamıştır. Ancak, plasebo ile ortalama farklılık -2,6 puandır. Vortioksetinin etkililiği havuzlanmış yanıt verenler analizi ile de desteklenmiştir. Bu analizde yanıt verenlerin oranı vortioksetin için %46 ile %49 aralığındadır, buna karşılık plasebo için %34'dür (p<0,01; NRI analizi).

Ayrıca, vortioksetinin 5-20 mg/gün doz aralığında, depresif semptomların geniş bir aralığında (her bir MADRS maddesinin skorlarında iyileşme ile değerlendirilmiştir) etkili olduğu gösterilmiştir.

Daha sonra MDD'li hastalarda günde 10 mg veya 20 mg vortioksetinin etkililiği, 12 hafta süreli, çift kör, esnek-dozlu karşılaştırmalı çalışmada 25 mg/gün veya 50 mg/gün dozlarında agomelatinle karşılaştırılmıştır. MADRS toplam skorundaki iyileşme ile değerlendirilen etki, vortioksetin ile agomelatine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulunmuş ve yanıt verenlerin oranı, remisyona girenlerin oranı ve CGI-I'daki iyileşme ile gösterilen klinik anlamlılık ile de desteklenmiştir.

İdame

Antidepresan etkiliğin idamesi, bir relaps önleme çalışmasında gösterilmiştir. Vortioksetin ile başlangıçtaki 12 hafta süreli açık çalışma döneminin sonunda remisyona giren hastalar, vortioksetin 5 veya 10 mg/gün veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve en az 24 hafta süreli (24 - 64 hafta)çift-kör dönemde relaps açısından gözlemlenmiştir. Primer sonuç ölçümü

olan MDD relapsına kadar geçen süre açısından vortioksetin, plaseboya karşı üstün (p=0,004) bulunmuştur, tehlike oranı 2'dir ve bu oran, vortioksetin grubuna göre plasebo grubunda relaps riskinin 2 kat daha fazla olduğunu gösterir.

Yaşlılar
Yaşlı (≥65 yaş) depresif hastalarda yürütülen çift kör, plasebo kontrollü, 8 hafta süreli, sabit doz çalışmasında (n=452, 156'sı vortioksetin almıştır) vortioksetin 5 mg/gün uygulaması plaseboya karşı üstün bulunmuştur. Etki, MADRS ve HAM-D_{24} toplam skorlarındaki gelişme ile değerlendirilmiştir. Vortioksetin ile, 8. haftada, toplam MADRS skorunda plaseboya göre 4,7 puan farklılık oluşmuştur (MMRM analizi).

Şiddetli depresyonu veya ileri düzeyde anksiyete semptomları ile depresyonu olan hastalar
Şiddetli depresyonu olan hastalarla (başlangıç MADRS toplam skoru ≥30) ve ileri düzeyde anksiyete semptomları (başlangıç HAM-A toplam skoru ≥20) gösteren erişkin depresif hastalarda yapılan kısa dönem çalışmalarda da vortioksetin etkili bulunmuştur (6/8. haftalarda, plaseboya göre toplam MADRS skorundaki genel ortalama farklılık, sırası ile, 2,8-7,3 ve 3,6-7,3 puan arasında değişmektedir (MMRM analizi)). Sadece yaşlı hastalarla yapılan çalışmada da vortioksetin etkili bulunmuştur.

Antidepresan etkinin idamesi de bu hasta popülasyonunda uzun dönemli relaps önleme çalışmasında gösterilmiştir.

Vortioksetinin Dijit Sembol Yerine Koyma Testi (Digit Symbol Substitution Test = DSST), California San Diego Üniversitesi Performansa Dayalı Beceri Değerlendirmesi (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment = UPSA) (objektif ölçümler) ve Algılama Eksikliği Anketi (Perceived Deficits Questionnaire = PDQ) ve Bilişsel ve Fiziksel Fonksiyon Anketi (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire = CPFQ) (subjektif ölçümler) skorları üzerine etkileri
Vortioksetinin (5-20 mg/gün) MDD hastalarındaki etkililiği, erişkinlerde yapılan iki ve yaşlılarda yapılan 1 kısa dönem, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır.

Vortioksetinin, Digit Symbol Substition Testinde (DSST) plaseboya göre, istatistiksel olarak anlamlı etkileri vardı: erişkinlerde yürütülen iki çalışmada Δ=1,75 (p=0,019) – 4,26 (p<0,0001) aralığında, yaşlılarda yapılan çalışmada ise Δ=2,79 (p=0,023) bulunmuştur. Bu 3 çalışmanın tümünde, DSST doğru sembol sayısında başlangıca göre ortalama değişikliklerin meta analizlerinde (ANCOVA, LOCF) vortioksetin, 0,35 standardize etki büyüklüğü ile plasebodan ayrılmıştır (p<0,05). Aynı çalışmaların meta analizlerinde, MADRS total skorundaki değişiklikler için uyarlama yapıldığında vortioksetin, 0,24 standardize etki büyüklüğü ile plasebodan ayrılmıştır (p<0,05).

Bir çalışma California San Diego Üniversitesi Performance-Based Skills Assessment (UPSA) kullanarak vortioksetinin fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Vortioksetin plasebodan istatistiksel olarak vortioksetin için 8 puana karşılık plasebo için 5,1 puanla ayrılmıştır (p=0,0003).

Bir çalışmada, vortioksetin Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) kullanılarak değerlendirilen subjektif ölçümlerde plasebodan daha üstün bulunmuştur. Sonuçlar vortioksetin için -14,6 ve plasebo için -10,5 bulunmuştur (p=0,002). Subjektif ölçümler Cognitive and

Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) kullanılarak değerlendirildiğinde ise, vortioksetin plasebodan ayrılmamıştır, sonuçlar vortioksetin için -8,1 ve plasebo için -6,9 (p=0,086) bulunmuştur.

Tolerabilite ve güvenlilik
Vortioksetinin güvenliliği ve tolerabilitesi kısa ve uzun dönem çalışmalarında, 5-20 mg/gün doz aralıklarında değerlendirilmiştir. İstenmeyen etkiler ile ilgili bilgi için Bölüm 4.8'e bakınız.

Vortioksetin, uykusuzluk veya somnolans insidansını, plaseboya göre, arttırmamıştır.

Kısa ve uzun dönemli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, vortioksetin tedavisinin aniden kesilmesinden sonra, potansiyel kesilme semptomları sistematik olarak incelenmiştir. Gerek kısa dönem (6-12 hafta) gerekse uzun dönemli (24-64 hafta) vortioksetin tedavisinin kesilmesinden sonra, kesilme semptomlarının insidansı ve yapısı açılarından, plaseboyla karşılaştırıldığında, klinik olarak önemli bir fark göstermemiştir.

Vortioksetin ile yapılan kısa ve uzun dönemli çalışmalarda, hastanın bildirdiği seksüel advers etkilerin insidansı düşüktür ve plaseboya benzer düzeydedir. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX) kullanılarak yapılan çalışmalarda, tedavi ile ilişkili seksüel fonksiyon bozukluğu (TESD) insidansı ve toplam ASEX skoru, vortioksetinin 5-15 mg/gün doz aralığında seksüel fonksiyon bozukluğu semptomları açısından, plaseboya göre klinik olarak önemli bir fark göstermemiştir. 20 mg/gün dozlarında, plasebo ile karşılaştırıldığında TESD'de bir artış gözlenmiştir (insidans farklılığı; %14,2, %95 CI [1,4 - 27]).

Vortioksetinin essitaloprama karşı seksüel fonksiyon üzerindeki etkisi, bir SSRI (sitalopram, paroksetin veya sertralin) ile en az 6 hafta tedavi edilmiş, düşük düzeyde depresif belirtileri olan (başlangıç CGI-S $\leq$ 3) ve önceki SSRI tedavisi ile TESD'si indüklenmiş hastalarda, 8 haftalık, çift kör, esnek doz, (n=424) karşılaştırmalı bir çalışma ile detaylı olarak incelenmiştir.
8. haftada CSFQ-14 (Cinsel Fonksiyonda değişiklikler anketi-kısa formu) toplam skorundaki (2,2 puan, p = 0,013) değişimin ölçülmesi ile 10-20 mg/gün dozlarındaki vortioksetinin, 10-20 mg/gün dozlarındaki essitalopramdan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha az TESD'ye sahip olduğu görülmüştür. 8. haftada vortioksetin grubundaki yanıt verenlerin oranı (162 (%74,7)), essitalopram grubuna (137 (%66,2)) kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir (OR 1,5 p = 0,057). Antidepresan etki her iki tedavi grubunda da korunmuştur.

Vortioksetin, kısa ve uzun dönem çalışmalarda, vücut ağırlığında, kalp hızında veya kan basıncında, plaseboya göre, bir etki göstermemiştir.

Klinik çalışmalarda hepatik ve renal değerlendirmelerde klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

Vortioksetin, major depresif bozukluğu olan hastalarda, QT, QTc, PR ve QRS intervalleri dahil ECG parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki göstermemiştir. Sağlıklı gönüllülerde günde 40 mg doza kadar dozların uygulandığı, tam bir QTc çalışmasında, QTc intervalinin uzaması ile ilgili hiçbir potansiyel gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon
12 ila 17 yaşları arasındaki MDB'si olan adolesan hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü, aktif referanslı, sabit dozlu, 8 haftalık bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma, standartlaştırılmış psikososyal müdahale (N = 777) ile 4 haftalık tek kör plasebo başlangıç dönemini içermektedir; başlangıç döneminden sadece yanıt vermeyenler randomize edilmiştir (N = 615). Revize Edilmiş Çocuk Depresyon Derecelendirme Ölçeği (CDRS-R) toplam skoruna göre, ne vortioksetin 10 mg/gün'ün ne de 20 mg/gün'ün plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olmadığı görülmüştür. Aktif referans (fluoksetin 20 mg/gün), CDRS-R toplam skorunda istatistiksel olarak plasebodan ayrılmıştır. Genel olarak, adolesanlarda vortioksetinin advers reaksiyon profili, abdominal ağrıyla ilişkili olaylar ve intihar düşüncesi için yetişkinlerden daha yüksek insidanslar bildirilmesi dışında, yetişkinlerde görülen ile benzerdir. Advers olaylar nedeniyle (çoğunlukla intihar düşüncesi, bulantı ve kusmaya bağlı olarak) tedavinin kesilmesi, vortioksetin 10 mg/gün (%2,7), fluoksetin (%3,3) ve plasebo (%1,3) ile karşılaştırıldığında en çok vortioksetin 20 mg/gün (%5,6) ile tedavi edilen hastalarda gerçekleşmiştir. Vortioksetin tedavi gruplarında en sık bildirilen yan etkiler mide bulantısı, kusma ve baş ağrısı olmuştur. İntihar düşüncesi ve davranışı, hem 4 haftalık tek kör başlangıç döneminde (plasebo 13/777 [%1,7]) hem de 8 haftalık tedavi periyodunda (vortioksetin 10 mg/gün 2/147 [%1,4], vortioksetin 20 mg/gün 6/161 [%3,7], fluoksetin 6/153 [%3,9], plasebo 0/154 [%0]) advers olaylar olarak bildirilmiştir. Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS) ile ölçülen intihar düşüncesi ve davranışı, tedavi grupları arasında benzerlik göstermiştir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 7 yaşın altındaki çocuklarda majör depresif bozukluğunda vortioksetin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım için bkz. Bölüm 4.2).

EMA, majör depresif bozukluğun tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde vortioksetin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Vortioksetin oral absorpsiyondan sonra yavaş ancak iyi absorbe edilir ve pik plazma konsantrasyonuna 7-11 saatte ulaşır. 5, 10 veya 20 mg/gün çoklu dozlarda, ortalama C_{maks} değerleri 9-33 ng/ml şeklinde gözlenmiştir. Mutlak biyoyararlanım %75'dir. Yiyeceklerin farmakokinetik üzerinde bir etkisi görülmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:
Ortalama dağılım hacmi (V_{ss}), 2.600 l'dir ve yoğun ekstravasküler dağılım gösterir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%98-%99) ve bağlanma, vortioksetinin plazma konsantrasyonlarından bağımsızdır.

Biyotransformasyon:
Vortioksetin, primer olarak CYP2D6 ve az oranda da CYP3A4/5 ve CYP2C9 ile katalizlenen

oksidasyon, daha sonra da glukuronik asit konjügasyonu yoluyla karaciğerde büyük oranda metabolize edilir.

Vortioksetinin, CYP izoenzimleri, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4/5'i inhibe edici veya indükleyici etkisi gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5). Vortioksetin zayıf bir P-gp substratı ve inhibitörüdür.

Vortioksetinin majör metaboliti farmakolojik olarak inaktiftir.

Eliminasyon:
Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 66 saat ve oral klerensi 33 l/saat'dir. İnaktif vortioksetin metabolitlerinin yaklaşık 2/3'ü idrarla ve yaklaşık 1/3'ü feçesle atılır. Vortioksetinin ancak ihmal edilebilir miktarları feçesle atılır. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2 haftada ulaşılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Çalışılan doz aralığında (2,5- 60 mg/gün) farmakokinetik doğrusal ve zamandan bağımsızdır

Yarılanma ömrüne göre, 5-20 mg/gün çoklu dozları takiben, EAA_{0-24sa} değerine dayanılarak, birikme indeksi 5-6'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:
Sağlıklı yaşlı kişilerde (≥65 yaş, n=20), 10 mg/gün çoklu doz uygulamalarından sonra, sağlıklı genç kişilerden (≤45 yaş) oluşan kontrolle karşılaştırıldığında, vortioksetine maruziyet (C_{maks} ve EAA) %27'e kadar artmıştır. ≥65 yaş hastalarda başlangıç dozu, her zaman, etkili en düşük doz olan günde bir kez 5 mg vortioksetin olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, yaşlı hastalara 10 mg/gün dozlarından yüksek dozlar verileceği zaman dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:
10 mg tek doz vortioksetin uygulanmasından sonra, Cockcroft-Gault formülü (hafif, orta veya şiddetli; n=8/grup) kullanılarak tahmin edilen böbrek yetmezliği, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre, maruziyette orta dereceli bir artışa yol açmıştır (%30'a kadar). Son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastalarda, tek doz 10 mg vortioksetin uygulamasından sonra, diyaliz sırasında vortioksetinin sadece küçük bir kısmı kaybedilmiştir (EAA ve C_{maks}, sırasıyla, %13 ve %27 daha düşük; n=8). Böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child-Pugh Kriteri A, B veya C) olan hastalardaki (N = 6-8) farmakokinetik sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmıştır. EAA'daki değişiklikler hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda %10'dan daha düşük, şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda ise %10 daha yüksektir. C_{maks}'taki değişiklikler tüm gruplarda %25'in altındadır. Karaciğer fonksiyonuna bağlı olarak doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

CYP2D6 gen tipleri:
Vortioksetinin plazma konsantrasyonu, CYP2D6 yavaş metabolize edicisi olan kişilerde, hızlı metabolize edici kişilere göre yaklaşık iki kat yüksektir. Güçlü CYP3A4/2C9 inhibitörlerinin CYP2D6 zayıf metabolize edicilere eşzamanlı uygulanması, potansiyel olarak daha yüksek bir maruziyete yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5).

CYP2D6 ultra-hızlı metabolize edicilerde 10 mg/gün vortioksetinin plazma konsantrasyonları, hızlı metabolize ediciler için 5 mg/gün ve 10 mg/gün dozlarla elde edilen plazma konsantrasyon değerleri arasında bulunmuştur.
Hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak, bir doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:
Günde bir kez 5 ila 20 mg oral uygulamayı takiben majör depresif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda vortioksetinin farmakokinetiği, bir farmakokinetik çalışmadan (7-17 yaş) ve bir etkililik ve güvenlilik çalışmasından (12-17 yaş) elde edilen verilere dayanan popülasyon modelleme analizleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Pediyatrik hastalarda vortioksetinin farmakokinetiği, yetişkin hastalarda gözlenene benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fare, sıçan ve köpeklere vortioksetinin uygulandığı genel toksisite çalışmalarında, asıl olarak santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler ilişkili bulunmuştur. Genel toksisite çalışma programında, bunlar arasında, salivasyon (sıçan ve köpeklerde), pupilde dilatasyon (köpekte) ve köpeklerde iki konvülziyon olayı bulunmaktadır. Konvülziyonlar için etki görülmeyen düzey, karşı gelen güvenlilik marjini 5 olarak belirlenmiştir. Bu belirlemede 20 mg/gün olan önerilen maksimum terapötik doz dikkate alınmıştır. Hedef organ toksisitesi böbrekler (sıçanlarda) ve karaciğerle (fare ve sıçanlarda) sınırlanmıştır. Sıçanlarda böbreklerde (glomerulonefrit, renal tübüler obstrüksiyon, renal tübülde kristal şeklinde materyal) ve fare ve sıçanda karaciğerde değişiklikler (hepatosellüler hipertrofi, hepatosit nekroz, safra kanalı hiperplazisi, safra kanalında kristal şeklinde materyal), önerilen maksimum terapötik doz olan 20 mg/gün dozda elde edilen insan maruziyet değerlerinin 10 katı (farelerde) ve 2 katı (sıçanlarda) maruziyette ortaya çıkmıştır. Bu bulguların, başlıca, renal tübüllerin ve safra kanalının vortioksetinle ilişkili kristal materyalle obstrüksiyonuna bağlı olduğu ve kemirici-spesifik özellik taşıdığı kabul edilmiştir. İnsanlar için riskin düşük olduğu kabul edilmektedir.

Vortioksetin, bir seri standart *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksik bulunmamıştır.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan 2-yıl süreli konvansiyonel karsinojenite çalışmalarına dayanarak, vortioksetinin insanlarda karsinojenite riski oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır. Vortioksetinin, sıçanlarda fertilite, çiftleşme performansı, üreme organları veya sperm morfolojisi ve motilitesi üzerinde bir etkisi olmamıştır. Vortioksetin, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite göstermemiş ancak sıçanlarda önerilen maksimum 20 mg/gün terapötik dozla elde edilen maruziyetin 10 katından daha fazla maruziyetlerde fetal ağırlık üzerinde etkiler ve kemikleşmede gecikme şeklinde üreme toksisitesi görülmüştür. Benzer etkiler sub-terapötik maruziyet değerlerinde tavşanlarda da gözlenmiştir.

Sıçanlarda pre- ve postnatal bir çalışmada vortioksetin, maternal toksisite oluşturmayan

dozlarda ve insanlarda 20 mg/gün dozdaki uygulaması ile elde edilene benzer maruziyet düzeylerinde, yavru mortalitesini arttırmış, vücut ağırlığı artışını azaltmış ve yavru gelişimini geciktirmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Vortioksetin ile ilişkili materyal emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Sıçanlardaki genç popülasyon toksisite çalışmalarında, vortioksetin tedavisi ile ilişkili tüm bulgular, erişkin hayvanlarda kaydedilenlerle uyumludur.

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, vortioksetinin kalıcı, biyolojik olarak birikimli ve çevreyi zehirleme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (balıklar için risk). Bununla birlikte, hastalarda önerilen kullanımı ile vortioksetinin, su ve kara yaşam ortamları için ihmal edilebilir bir risk oluşturduğu kabul edilmiştir (bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Mannitol Mikrokristalin
selüloz
Hidroksipropilselüloz
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Magnezyum stearat

Tablet kaplama (Opadry 03B34190 Pembe)
Hipromelloz
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171) Kırmızı
demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister: Şeffaf; PVC/PVDC/aluminyum blister.
14, 28 ve 56 film kaplı tablet içeren ambalajlar halinde piyasaya sunulur.
Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün çevre için risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 5.3).
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lundbeck İlaç Tic.Ltd. Şti.
FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi No:8 1.Blok Kat:7
34771 Ümraniye / İstanbul
Tel: 0216 538 96 00
Faks: 0216 425 46 35

8. RUHSAT NUMARASI

2014/666

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2014 Ruhsat
yenileme tarihi: 04.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

03.12.2021